

(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl. 7  
 A61K 9/70

(11) 공개번호 특2003- 0065829  
 (43) 공개일자 2003년08월09일

(21) 출원번호 10- 2002- 0005854  
 (22) 출원일자 2002년02월01일

(71) 출원인 주식회사 태평양  
 서울 용산구 한강로2가 181

(72) 발명자 이영대  
 경기도 용인시 기흥읍 상갈리 454번지 금화마을 주공 그린빌 508동 402호

이완석  
 경기도 성남시 분당구 정자동 88느티마을 공무원아파트 306동 202호

신영희  
 경기도 의왕시 삼동 276- 5번지 11동 9반 유진주택 2동 201호

최진혁  
 서울특별시 강남구 도곡동 161 삼성생명아파트 5동 1105호

김정주  
 경기도 용인시 수지구 풍덕천리 703동 보아파트 102동 601호

(74) 대리인 서종완

심사청구 : 있음

(54) 툴로부테롤 함유 경피흡수형 제제

요약

본 발명은 천식 환자의 호흡곤란을 치료하는데 유용한 툴로부테롤을 함유한 경피흡수형 제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 기관지 천식 치료용 약제인 툴로부테롤, 아크릴계 접착제, 투과촉진제 및 확산증진제를 포함하는 매트릭스 층을 포함하며, 이 매트릭스 층의 두께가 40  $\mu\text{m}$  (마이크로미터) 이상이며, 툴로부테롤이 매트릭스 층내에 1 중량% 이상 내지 5 중량% 미만의 농도로 완전히 용해된 상태로 함유되어 있는 경피흡수형 제제에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

천식, 툴로부테롤, 경피흡수형 제제

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은, 실시예 1 (■)과 비교예 1-2 (●)에서 얻은 경피흡수형 제제를 각각 토끼의 등에 부착시킨 후 측정된 툴로부테롤의 혈중 농도를 시간에 따라 나타낸 것이다.

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 천식 환자의 호흡곤란을 치료하는데 유용한 툴로부테롤을 함유한 경피흡수형 제제에 관한 것이다.

툴로부테롤은 교감 신경의 베타2 수용체에 대해 선택적으로 작용하여, 기관지의 평활근을 이완시킨다. 따라서, 툴로부테롤은 기도협착을 앓고 있는 천식 환자의 호흡 곤란을 경감 및 치료하기 위하여 널리 사용되어 왔다. 툴로부테롤은 일반적으로 예컨대 정제, 무수 시럽 등을 사용하는 경우 투여용제제나 또는 예컨대 연무질을 사용하는 흡입 투여용제제의 형태로서 체내에 적용되고 있다. 하지만, 이 방법들은 유아에게 투여시의 곤란성 등과, 혈액내 약물 농도의 급격한 증가로 유발되는 심계항진 및 진전과 같은 부작용의 발현, 그리고 약물 효과의 짧은 지속성 등과 같은 많은 문제점을 갖고 있다.

이러한 문제점을 해결하기 위해, 피부 표면을 통해 체내로 약물을 투여할 수 있는 경피 흡수형 제제를 개발하고자 하는 시도가 많이 행해져 왔다. 툴로부테롤을 함유하는 경피 흡수형 제제에 관한 선행특허들로는, 툴로부테롤의 농도를 접착제층, 플라스터층 또는 매트릭스층에 용해도 이상의 고농도로 함유시킴으로써 미소결정형 상태로 또는 고체 상태로 분산된 툴로부테롤을 함유하는 것을 특징으로 하는 제제에 관한 한국 특허 공개 특1999- 0064272, 미합중국 특허 제 5,639,472호 및 미합중국 특허 제 5,312,627호; 툴로부테롤을 5중량% 이상의 고농도로 플라스터층에 포함시킨 제제에 관한 한국 특허 공개 특1999- 0062986; 그리고 특정의 고무계 접착제를 사용한 경피흡수형 제제에 관한 한국 특허 공개 특1991- 0014113 및 미합중국 특허 제 5,571,530호가 있다.

그런데 접착제층, 플라스터층 또는 매트릭스층에 약물을 5중량% 이상의 고농도로 포함시키거나 미소결정형 상태 또는 고체 상태로 분산시킨 제제의 경우에는 시간이 경과함에 따른 약물의 안정성 및 접착 특성 등과 같은 경시 변화가 발생하는 단점이 있다. 뿐만 아니라, 매트릭스 층내에 용해되어 있는 약물의 농도가 높을수록 약물의 경피 흡수율이 더 증가하지만, 동일한 사이즈와 동일한 함량의 매트릭스 층일 경우 고농도로 약물이 함유되도록 경피흡수 제제를 제조하려면 매트릭스 층의 두께를 상대적으로 얇게 제조하여야 한다. 따라서 경피흡수 제제의 매트릭스 층내에 툴로부테롤이 고농도로 함유되어 있는 제제는 비록 초기에 최고 혈중 농도에 도달하기는 쉬우나, 12시간 이전에 툴로부테롤이 초기 함량의 70~80% 가까이 피투를 투과하게 되어 매트릭스 층내에 약물이 고갈되어 12시간 이후에는 급격한 혈중농도 감소 현상이 나타나 24시간까지 지속적인 혈중농도 유지가 힘들게 된다. 더욱기 툴로부테롤은 유효혈중농도 범위가 매우 좁은 약물이므로 부작용이 나타나는 농도 이하로 일정하게 유지시켜줄 필요가 있으나, 상기와 같은 선행기술에 따르는 제제의 경우 초기 방출량이 급격히 상승하여 유효혈중농도 범위를 넘어서 급격히 혈중농도가 증가되어 경우에 따라서는 심각한 부작용이 나타날 수도 있다. 이러한 문제점은 상기의 특정 고무계 접착제 성분을 사용하여 해결될 수 있는 문제가 아니었다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

툴로부테롤의 경우 투여용이나 흡입 투여용의 문제점을 해결하기 위해 경피 흡수형 제제로의 개발을 위한 시도가 선행 특허들의 예에서 볼 수 있듯이 많이 이루어졌지만, 상기와 같이 여러가지 한계에 머물러 있었다. 본 발명은 이러한 선행기술의 단점을 극복하고자 하는데에 목적이 있다. 즉 본 발명은 기관지천식 치료제로 유용한 약물인 툴로부테롤을 주성분으로 함유하는 경피흡수형 제제로서, 이를 피부 표면에 부착시켰을 때 약물을 지속적으로 방출하여 약물의 유효혈중농도를 24시간까지 일정하게 유지시킴으로써 1일 1회 경피투여가 가능한 툴로부테롤의 경피흡수형 제제를 제공하고자 하며, 또한 시간이 경과함에 따른 약물의 안정성 및 접착 특성 등과 같은 경시 변화를 최소화시킨 툴로부테롤의 우수한 경피흡수형 제제를 제공하고자 한다.

#### 발명의 구성 및 작용

본 발명은 천식 환자의 호흡곤란을 치료하는데 유용한 툴로부테롤을 함유한 경피흡수형 제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 기관지 천식 치료용 약제인 툴로부테롤, 아크릴계 접착제, 투과촉진제 및 확산증진제를 포함하는 매트릭스

총을 포함하며, 이 매트릭스 층의 두께가 40  $\mu\text{m}$  (마이크로미터) 이상이며, 툴로부테롤이 매트릭스 층내에 1 중량% 이상 내지 5 중량% 미만의 농도로 완전히 용해된 상태로 함유되어 있는 경피흡수형 제제에 관한 것이다.

본 발명의 경피흡수형 제제 중 매트릭스는, 접착제를 매트릭스 층의 총중량에 대하여 78~97중량%, 투과촉진제를 매트릭스 층의 총중량에 대하여 1~20중량%, 그리고 확산증진제를 매트릭스 층의 총중량에 대하여 1~20중량%의 함량으로 포함하는 것이 바람직하다.

본 발명에 사용된 약물인 툴로부테롤은 유효혈중농도 범위가 매우 좁은 약물이므로 부작용이 나타나는 농도 이하로 일정하게 유지시켜줄 필요가 있으며, 또한 1일 1회 제형으로 개발하기 위해서는 24시간동안 지속적인 유효혈중 농도 유지가 필요하다. 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 매트릭스 층의 두께가 40  $\mu\text{m}$  (마이크로미터) 이상이면서 활성 성분인 툴로부테롤을 매트릭스 층내에서 5% 미만의 농도로 완전히 용해된 상태로 제조함으로써 24시간 동안 일정하게 지속적인 약물 방출을 가능하게 고안된 경피흡수형 제제이다.

한국 특허 공개 특1991- 0014113, 미합중국 특허 제 5,571,530호, 미합중국 특허 제 5,312,627호 등에서 제시된 고무계 접착제를 사용하여 제조된 툴로부테롤 경피흡수형 제제보다, 아크릴계 접착제를 사용하여 제조된 툴로부테롤 경피흡수형 제제가 피부흡수율이 매우 높음이 본 발명의 연구 중에 밝혀지게 되었다. 따라서 이러한 아크릴계 접착제를 본 발명에서 접착제 성분으로서 채택함으로써 본 발명의 목적을 달성할 수 있게 되었다. 특히 아크릴계 접착제 중에서 히드록실기를 작용기로서 가진 단량체가 주구성 단량체로서 포함된 아크릴계 접착제의 경우 고무계 접착제에 비해 월등히 높은 피부흡수율을 나타내었다.

따라서 본 발명에 사용된 접착제는 아크릴계 고분자 중합체 중에서 툴로부테롤의 피부흡수율을 극대화 할 수 있는, 히드록실기를 작용기로서 가진 단량체가 주구성 단량체로서 포함된 아크릴계 고분자 중합체를 사용하는 것이 바람직하다. 그 예로서는 NSC 87- 2287, NSC 87- 2979, Soken 1570- 1, Soken 1570- 2 등을 들 수 있다.

본 발명에서 투과촉진제는, 이 제제를 피부에 부착시켰을 경우 유효혈중 농도까지의 도달시간인 랠- 타임이 길어지 단점을 감소시키기 위한 목적으로 사용되었다. 본 발명에 따른 투과촉진제로는, 라우린산, 올레인산 등의 고급 지방산; 라우릴 알코올, 올레일 알코올 등의 고급 지방산 알코올; 글리세롤 모노라우레이트 등의 글리세린의 지방산 에스테르; 소르비탄 모노라우레이트 등의 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노스테아레이트 등의 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 멘톨, 멘톨 유도체 및 리모넨 등의 테르펜류; 디메틸설플 사이드, 도데실설플사이드 등의 설플사이드류; N- 메틸- 2- 피롤리돈 등의 피롤리돈류; 라우릴디에탄올아미드 등의 아미드류; N- 히드록시 메틸락타이드, 소르비톨, 요소 및 그 유도체 등이 있으며, 이들 중 선택된 한가지 또는 두가지 이상이 사용될 수 있다.

더욱 바람직하게는 투과촉진제가, 라우린산, 올레인산, 라우릴 알코올, 올레일 알코올, 글리세롤 모노라우레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노스테아레이트, 멘톨 유도체, 리모넨, 디메틸설플사이드, 도데실설플사이드, N- 메틸- 2- 피롤리돈, 라우릴디에탄올아미드, 요소 유도체로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 것이다.

본 발명에서 확산증진제는, 두꺼운 매트릭스 층내에서 약물의 확산 이동을 증진시켜 이 제제를 피부에 부착시켰을 경우 매트릭스 층 상부의 약물이 피부 접촉면으로의 이동을 원활하게 하여 장시간 동안에 지속적인 약물 방출이 가능하게 할 목적으로 사용되었다. 본 발명에 따른 확산증진제로는, 에탄올 등의 알코올류; 이소프로필 미리스테이트 등의 고급 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에테르 등의 폴리에틸렌글리콜의 지방산 에테르; 폴리에틸렌글리콜 라우레이트 등의 폴리에틸렌글리콜의 지방산 에스테르로; 프로필렌글리콜 라우릴 에테르 등의 프로필렌글리콜의 지방산 에테르; 프로필렌글리콜 라우레이트 등의 프로필렌글리콜 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 에톡시디글리콜 등의 글리콜류; 미네랄유 등의 오일류 등이 있으며, 이들 중 선택된 한가지 또는 두가지 이상이 사용될 수 있다.

더욱 바람직하게는 확산증진제가, 이소프로필 미리스테이트, 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에테르, 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에스테르, 프로필렌글리콜 라우레이트, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜 및 에톡시디글리콜로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 것이다.

그 외, 본 발명에 따르는 경피흡수형 제제의 지지체로는 얇고 유연성이 있으며 피부와의 반응성이 없어 앤러지 반응을 야기시키지 않는 것을 사용하고, 박리지는 제제를 적당한 크기로 절단할 때 제품을 지지해 주는 역할을 하며 제품이 피부에 적용될 때 제제로부터 박리지를 제거시에 매트릭스의 잔해가 박리지상에 남지 않고 쉽게 제거되는 것을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에서는, 툴로부테롤을 1일 1회 경피흡수 제형으로 24간동안 지속적인 약물 방출을 유지시키기 위해서 매트릭스의 두께를 40  $\mu\text{m}$  (마이크로미터) 이상으로 두껍게 하였으며, 패취 제조후 시간이 경과함에 따른 약물의 안정성 및 점

착 특성 등과 같은 경시 변화를 최소화시키기 위하여 **톨로부테롤**을 접착제 매트릭스 층내에 5% 미만의 농도로 완전히 용해된 상태로 함유시킴으로써 24시간 동안 일정하게 지속적인 약물 방출 가능하며 또한 경시 변화를 최소화시킨 경피흡수형 제제를 개발하였다. 하지만, 매트릭스 층의 두께가 40  $\mu\text{m}$  (마이크로미터) 이상이면서 매트릭스 층내에 약물이 5% 미만의 농도로 함유된 경피흡수형 제제는, 이 제제를 피부에 부착시켰을 경우 작용지속 시간은 길어지는 장점이 있지만 상대적으로 고농도의 제제에 비해 피부흡수율이 낮으며 또한 유효혈증 농도까지의 도달시간인 래그-타임은 길어지게 되는 단점이 발생하게 된다. 따라서, 본 발명에서는 이러한 낮은 피부흡수율을 높이기 위해 **톨로부테롤**의 피부흡수율을 극대화 시킬 수 있는 접착제로서, 하드록실기를 작용기로서 가진 단량체가 주구성 단량체로서 포함된 아크릴계 접착제를 사용하고, 래그-타임을 감소시키기 위해서 피부의 흡수장벽을 교란시키는 투과촉진제를 사용하여 약물의 피부투과속도를 증진시킴으로써 이 제제의 단점인 래그-타임을 감소시킬 수 있었으며, 더불어 두꺼운 매트릭스 층내에서 약물의 확산 이동을 증진시켜 줄 수 있는 첨가제를 투과촉진제와 병용하여 이 경피흡수형 제제를 피부에 부착시 매트릭스 층 상부의 약물이 피부 접촉면으로의 이동을 원활하게 하여 장시간 동안에 지속적인 약물 방출이 가능하게 할 수 있었다.

이하, 본 발명을 실시예를 통해 보다 구체적으로 설명하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

#### 실시예 1

**톨로부테롤 4 중량%**

아크릴 접착제(NSC 87- 2287) 88 중량% (건조중량)

글리세롤 모노라우레이트 4 중량%

이소프로필 미리스테이트 4 중량%

#### 제법

(1) **톨로부테롤**과 글리세롤 모노라우레이트, 이소프로필 미리스테이트를 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.

(2) 박리지 상에 건조후 두께가 50  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.

(3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.

(4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 비교예 1- 1

**톨로부테롤 4 중량%**

고무계 접착제(MA- 24) 92 중량%(건조중량)

글리세롤 모노라우레이트 4 중량%

#### 제법

(1) **톨로부테롤**과 글리세롤 모노라우레이트를 고무계 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.

(2) 박리지 상에 건조후 두께가 50  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.

(3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.

(4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 비교예 1- 2

**톨로부테롤 10 중량%**

아크릴 접착제(NSC 87- 2287) 86 중량%(건조중량)

글리세롤 모노라우레이트 4 중량%

#### 제법

- (1) **톨로부테롤과 글리세롤 모노라우레이트를 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**
- (2) 박리지 상에 건조후 두께가 20  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.
- (3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.
- (4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 실시예 2

**톨로부테롤 4 중량%**

아크릴 접착제(NSC 87- 2979) 84 중량%(건조중량)

라우릴디에탄올아미드 6 중량%

에톡시디글리콜 6 중량%

#### 제법

- (1) **톨로부테롤과 라우릴디에탄올아미드, 에톡시디글리콜을 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**
- (2) 박리지 상에 건조후 두께가 50  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.
- (3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.
- (4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 비교예 2- 1

**톨로부테롤 10 중량%**

고무계 접착제(NSC 87- 6172) 84 중량%(건조중량)

라우릴디에탄올아미드 6 중량%

#### 제법

- (1) **톨로부테롤과 라우릴디에탄올아미드를 고무계 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**
- (2) 박리지 상에 건조후 두께가 20  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.
- (3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.
- (4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 비교예 2- 2

**톨로부테롤 10 중량%**

아크릴 접착제(NSC 87- 2979) 84 중량%(건조중량)

라우릴디에탄올아미드 ` 6 중량%

제법

- (1) **톨로부테롤과 라우릴디에탄올아미드를 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**
- (2) 박리지 상에 건조후 두께가 20  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.
- (3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.
- (4) **폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.**

실시예 3

**톨로부테롤 3 중량%**

**아크릴 접착제(Soken 1570- 1) 87 중량%(건조중량)**

**소르비탄 모노라우레이트 5 중량%**

**폴리에틸렌글리콜 라우릴 에테르 5 중량%**

제법

- (1) **톨로부테롤과 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에테르를 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**
- (2) 박리지 상에 건조후 두께가 67  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.
- (3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.
- (4) **폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.**

실시예 4

**톨로부테롤 3 중량%**

**아크릴 접착제(Soken 1570- 2) 87 중량%(건조중량)**

**소르비탄 모노올레이트 5 중량%**

**프로필렌글리콜 라우레이트 5 중량%**

제법

- (1) **톨로부테롤과 소르비탄 모노올레이트, 프로필렌글리콜 라우레이트를 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**
- (2) 박리지 상에 건조후 두께가 67  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.
- (3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.
- (4) **폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.**

실시예 5

**톨로부테롤 4 중량%**

아크릴 접착제(NSC 87- 2287) 43 중량%(건조중량)

아크릴 접착제(NSC 87- 2979) 43 중량%(건조중량)

글리세롤 모노라우레이트 6 중량%

이소프로필 미리스테이트 4 중량%

#### 제법

(1) **톨로부테롤과 글리세롤 모노라우레이트, 이소프로필 미리스테이트를 2종류의 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**

(2) 박리지 상에 건조후 두께가 50  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.

(3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.

(4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 실시예 6

**톨로부테롤 4 중량%**

아크릴 접착제(NSC 87- 2287) 43 중량%(건조중량)

아크릴 접착제(NSC 87- 2979) 43 중량%(건조중량)

소르비탄 모노라우레이트 5 중량%

프로필렌글리콜 라우레이트 5 중량%

#### 제법

(1) **톨로부테롤과 소르비탄 모노라우레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트를 2종류의 아크릴 접착제에 넣어 교반하여 완전히 녹였다.**

(2) 박리지 상에 건조후 두께가 50  $\mu\text{m}$  (마이크로미터)가 되도록 코팅하였다.

(3) 섭씨 60도 오븐에서 30분간 건조시켰다.

(4) 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

#### 실험예 1 : 경피흡수 시험

체중이 약 350 g인 수컷 기니아피의 복부털을 전기 제모기(hair clipper)로 깎은 다음 전기면도기(shaver)로 완전히 제모한 후 일정 복부 부위의 전피부(full skin)를 절취하여 냉동(영하 20°C 이하) 보관한 후 시험에 필요한 때에 녹여서 사용하였다.

녹인 피부를  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  정도로 자른 후 비교예 및 실시예에서 제조한 패취를  $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$  의 크기로 잘라 피부의 각질층 면에 부착하였다.

프란츠 타입의 글래스 확산기구(franz- type diffusion cell)에 패취를 부착한 부분이 위를 향하게 피부를 설치한 후, 밑부분의 공간에는 pH 7.4의 인산 완충 용액을 넣고 확산기구의 온도는 섭씨 37°C를 유지시켰다. 리셉터 용액(완충 용액)을 일정한 속도(600 rpm)로 교반하였다. 미리 정해진 시간이 경과한 후 리셉터 부분의 용액을 적당량 채취하고, 채취한 양 만큼의 새로운 완충용액을 보충해 주었다. 채취한 시료는 고속액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 농도를 측정하였으며 시험결과를 표 1에 나타내었다.

[ 표 1 ]

패취 번호	평균 피부투과율( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )				
	0~3 시간	3~6 시간	6~9 시간	9~12 시간	12~24 시간
실시예 1	5.7	10.2	12.2	10.7	7.2
비교예 1- 1	1.7	3.3	4.7	3.2	2.4
비교예 1- 2	6.5	17.3	14.7	7.2	3.4
실시예 2	4.8	9.6	11.8	11.3	7.5
비교예 2- 1	2.9	4.9	6.6	5.5	3.2
비교예 2- 2	5.9	15.9	13.6	6.5	3.2
실시예 3	3.7	9.4	10.6	9.1	6.9
실시예 4	4.0	9.6	10.8	9.7	6.5
실시예 5	5.3	10.9	12.0	10.9	7.4
실시예 6	5.4	10.7	11.5	10.2	7.7

상기의 표 1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 동일한 약물 함량 4%에 대해 실험한 실시예 1과 비교예 1- 1에서, 매트릭스 층에 사용된 접착제의 종류에 따라서 아크릴계 접착제를 사용한 실시예 1의 결과가 고무계 접착제를 사용한 비교예 1- 1에 비해 피부투과율이 현격히 높은 결과를 나타내었다. 더욱이 비교예 1- 1에서 사용한 접착제와 다른 고무계 접착제를 사용한 비교예 2- 1에서는 약물 함량을 10%로 증량하여 제조하였음에도 불구하고 약물 4%를 포함하고 아크릴계 접착제를 사용한 실시예 1과 실시예 2에 비해 피부투과율이 현격히 차이남을 알 수 있었다. 또한, 실시예 1과 실시예 2에 비해 확산증진제가 포함되지 않게 제조한 비교예 1- 2와 비교예 2- 2의 경피흡수 결과는 9시간까지는 높은 피부투과율을 나타내었지만, 12시간 이후부터는 급격히 피부투과율이 떨어짐을 알 수 있었다. 그리고, 각각 아크릴계 접착제의 조성이 서로 다른 실시예 3, 4, 5 및 6의 경우에도 고무계 접착제를 사용한 비교예들보다 피부흡수율이 우수한 것으로 확인되었다.

#### 실험예 2 : 토끼 혈중 툴로부테롤 농도 변화 시험

실시예 1과 비교예 1- 2에서 얻은 경피흡수형 제제를, 미리 동의 털을 제거한 토끼의 등에 부착시킨 후, 툴로부테롤의 혈중 농도의 변화를 시험하였다.

그 결과를 첨부된 도 1에 기재하였다.

#### <혈중농도 시험 방법>

샘플 크기 :  $10 \text{ cm}^2$

부착시킨 위치 : 미리 동의 털을 제거한 토끼의 등

부착시간 : 24시간

혈중농도 측정법 : 가스 크로마토그래피법

도1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 동일한 아크릴계 접착제에 대해 실험한 실시예 1과 비교예 1- 2에서, 매트릭스 층에 사용된 약물 함량이 높으면서 확산증진제를 사용하지 않은 비교예 1- 2의 경우 초반 8시간까지 툴로부테롤의 혈중 농도는 약물 함량이 낮으면서 확산증진제를 사용한 실시예 1에 비해 높은 결과를 보였지만, 24시간까지의 지속적인 혈중농도 유지는 실시예 1이 비교예 1- 2에 비해 현격히 우월함을 나타내었다.

#### 실험예 3 : 패취 내에서의 약물의 안정성 시험

제조된 패취를 알루미늄 팩에 넣어 질소가스로 충진한 후 밀봉하여 섭씨 40도, 상대습도 75% 오븐에 넣어 보관하면서 정해진 시간이 경과한 후 개봉하여 약물을 추출하여 고속액체크로마토그래피를 이용하여 약물의 잔존량을 측정하였다. 시험결과를 표 2에 나타내었다.

[ 표 2]

패취 번호	잔존량 (%)			
	1개월	2개월	3개월	6개월
실시예 1	99.3	98.5	97.2	95.6
비교예 1- 1	99.3	98.7	97.6	96.0
비교예 1- 2	96.3	92.7	90.6	85.4
실시예 2	98.7	97.4	96.0	94.8
비교예 2- 1	98.1	94.2	91.7	85.3
비교예 2- 2	97.1	95.2	92.7	88.3
실시예 3	99.1	98.3	97.6	96.4
실시예 4	99.2	98.4	97.5	96.3
실시예 5	98.9	98.1	96.6	95.2
실시예 6	98.8	97.9	96.4	94.1

상기의 표 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 동일한 약물 함량 4%에 대해 실 험한 실시예 1과 비교예 1- 1에서, 매트릭스 층에 사용된 아크릴계 접착제와 고무계 접착제의 종류에 따라서 약물의 안정도는 유의성 있는 차이가 없었으며, 약물 함량이 다른 실시예 1과 비교예 1- 2, 실시예 2와 비교예 2- 1, 2- 2의 경우 매트릭스 층의 약물 함량이 고농도인 비교예 1- 2, 비교예 2- 1, 비교예 2- 2에서의 약물 안정도가 매트릭스 층의 약물 함량이 저농도인 실시예 1과 실시예 2의 경우보다 현격히 떨어짐을 나타내었다. 또한, 각각 아크릴계 접착제의 조성이 서로 다르면서 매트릭스 층의 약물 함량이 저농도인 실시예 3, 4, 5 및 6의 경우에도 비교예들보다 약물안정도가 우수한 것으로 확인되었다.

#### 실험예 4 : 패취제의 접착력 시험

제조된 패취를 알루미늄 팩에 넣어 질소가스로 충진한 후 밀봉하여 섭씨 40도, 상대습도 75% 오븐에 넣어 보관하면서 정해진 시간이 경과한 후 개봉하여 접착력의 경시적인 안정성에 대하여 시험하였다. 패취를  $15 \times 2.5 \text{ cm}^2$ 의 넓이로 절단하여 스테인레스 스틸 판에 부착시키고, 이 패취 상에 로울러(500그램)를 2회 왕복 운동시켜 밀접하게 접착시켰다. 30분 방치한 후, 접착력 테스터기(Texture analyzer Model XT2i, Stable Micro Systems)를 사용하여, 패취를 섭씨 25도, 상대습도 65%에서 300mm/분의 속도로 각도 180도를 형성하는 방향으로 박리시킬 때의 접착력을 측정하였다. 시험결과를 표 3에 나타내었다.

[ 표 3]

패취 번호	접착력 (g/inch)	
	초기	40도, 3개월 후
실시예 1	565	551
비교예 1- 1	383	312
비교예 1- 2	483	312
실시예 2	418	420
비교예 2- 1	412	315
비교예 2- 2	512	355

실시예 3	530	498
실시예 4	567	534
실시예 5	453	448
실시예 6	427	417

상기의 표3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 동일한 약물 함량 4%에 대해 실험한 실시예 1과 비교예 1- 1에서, 매트릭스 층에 사용된 접착제의 종류에 따라 아크릴계 접착제를 사용한 실시예 1의 경우가 고무계 접착제를 사용한 비교예 1- 1의 경우에 비해 접착력이 현격히 높음을 알 수 있었다. 그리고, 약물 함량이 다른 실시예 1과 비교예 1- 2, 실시예 2와 비교예 2- 1, 2- 2의 경우 매트릭스 층의 약물 함량이 고농도인 비교예 1- 2, 비교예 2- 1, 비교예 2- 2에서는 경시적인 접착력 안정도가 매트릭스 층의 약물 함량이 저농도인 실시예 1과 실시예 2의 경우보다 현격히 떨어짐을 나타내었다. 또한, 각각 아크릴계 접착제의 조성이 서로 다르면서 매트릭스 층의 약물 함량이 저농도인 실시예 3, 4, 5 및 6의 경우에도 비교예들보다 경시적인 접착력 안정도가 우수한 것으로 확인되었다.

#### 발명의 효과

본 발명의 경피흡수형 제제는, 이를 피부에 부착시 제제로부터 툴로부테롤을 지속적으로 방출시켜 체내에서 툴로부테롤의 혈중농도를 일정하게 유지시켜주므로, 1일 1회 피부에 적용하여 24시간까지 유효한 효과 발현이 가능하며 더 둘어 천식 환자의 새벽 발작까지 예방해 줄 수 있다. 또한, 본 발명의 경피흡수형 제제는 시간이 경과함에 따른 약물의 안정성 및 접착 특성 등과 같은 경시 변화를 최소화시킴으로써 툴로부테롤의 우수한 경피흡수형 제제를 제공한다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

툴로부테롤, 아크릴계 접착제, 투과촉진제 및 확산증진제를 포함하는 매트릭스 층을 포함하며, 이 매트릭스 층의 두께가 40  $\mu\text{m}$  (マイクロミ터) 이상이며, 툴로부테롤이 매트릭스 층내에 1 중량% 이상 내지 5 중량% 미만의 농도로 완전히 용해된 상태로 함유되어 있는 경피흡수형 제제.

##### 청구항 2.

제1항에 있어서, 접착제의 양은 매트릭스 층의 총중량에 대하여 78~97중량%이고, 투과촉진제의 양은 매트릭스 층의 총중량에 대하여 1~20중량%이고, 확산증진제의 양은 매트릭스 층의 총중량에 대하여 1~20중량%임을 특징으로 하는 경피흡수형 제제.

##### 청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 아크릴계 접착제가, 히드록실기를 작용기로서 가진 단량체가 주구성 단량체로서 포함된 아크릴계 고분자 중합체인 경피흡수형 제제.

##### 청구항 4.

제1항에 있어서, 투과촉진제가 고급 지방산; 고급 지방산 알코올; 글리세린의 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 테르펜류; 살포사이드류; 피롤리돈류; 아미드류; N- 히드록시메틸락타이드, 소르비톨, 요소 및 그 유도체로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 경피흡수형 제제.

##### 청구항 5.

제4항에 있어서, 투과촉진제가 라우린산, 올레인산, 라우릴 알코올, 올레일 알코올, 글리세롤 모노라우레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노스테아레이트, 멘톨 유도체, 리모넨, 디메틸살포사이드, 도데실 살포사이드, N- 메틸- 2- 피롤리돈, 라우릴디에탄올아미드, 요소 유도체로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 경피흡수형 제제.

##### 청구항 6.

제1항에 있어서, 확산증진제가 알코올류; 고급 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜의 지방산 에테르; 폴리에틸렌글리콜의 지방산 에스테르; 프로필렌글리콜의 지방산 에테르; 프로필렌글리콜 지방산 에스테르; 글리콜류; 오일류로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 경피흡수형 제제.

## 청구항 7.

제6항에 있어서, 확산증진제가 이소프로필 미리스테이트, 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에테르, 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에스테르, 프로필렌글리콜 라우레이트, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 에톡시디글리콜로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 경피흡수형 제제.

도면

